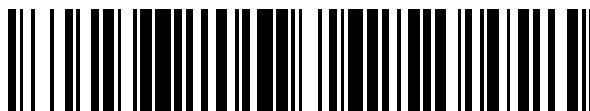


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 684**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/15 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 11180603 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2397158**

54 Título: **Combinación de compuestos de morfinano y antidepresivos para el tratamiento del afecto seudobulbar**

30 Prioridad:

30.10.2008 US 109832 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2016

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 100
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

THOMAS, AMANDA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 577 684 T3

DESCRIPCIÓN

Combinación de compuestos de morfinano y antidepresivos para el tratamiento del afecto seudobulbar

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º 61/109.832, presentada el 30 de octubre de 2008.

10 **Campo técnico**

Esta divulgación se refiere a composiciones y métodos nuevos útiles en el tratamiento del afecto seudobulbar, el dolor crónico o incoercible, las enfermedades neurodegenerativas y las lesiones cerebrales.

15 **Antecedentes**

Muchos medicamentos actuales tienen malas propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) que impiden su uso más amplio. Las malas propiedades de ADME son también una razón de gran importancia para el fracaso de fármacos candidatos en ensayos clínicos. Aunque pueden emplearse tecnologías de formulación y estrategias de profármacos en algunos casos para mejorar ciertas propiedades de ADME, estos enfoques no han logrado superar los problemas de ADME inherentes que existen para muchos fármacos y fármacos candidatos. Un problema inherente es el rápido metabolismo que provoca que varios fármacos, que de otra manera serían muy eficaces en el tratamiento de una enfermedad, se eliminen demasiado rápidamente del cuerpo. Una posible solución a la eliminación rápida de fármacos es una dosificación frecuente o alta para conseguir un nivel plasmático de fármaco suficientemente alto. Esto, sin embargo, introduce varios posibles problemas de tratamiento, tales como un mal cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación, efectos secundarios que se vuelven más agudos con dosis más altas y un aumento del coste del tratamiento.

En algunos casos seleccionados, un inhibidor metabólico se coadministrará con un fármaco importante que se elimina rápidamente. Tal es el caso de la clase de los fármacos inhibidores de proteasas que se utilizan para tratar la infección por VIH. Estos fármacos normalmente se coadministran con ritonavir, un inhibidor de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, la enzima responsable de su metabolismo. El ritonavir en sí mismo tiene efectos secundarios y se suma a la carga de pastillas para pacientes con VIH que ya deben tomar una combinación de diferentes fármacos. De forma similar, el dextrometorfano que experimenta un rápido metabolismo por la CYP2D6 se está probando en combinación con el inhibidor de la CYP2D6 quinidina para el tratamiento de la enfermedad seudobulbar.

En general, combinar fármacos con inhibidores del citocromo P450 no es una estrategia satisfactoria para disminuir la eliminación de fármacos. La inhibición de la actividad de la enzima CYP puede influir en el metabolismo y la eliminación de otros fármacos metabolizados por la misma enzima. Esto puede provocar que esos otros fármacos se acumulen en el cuerpo a niveles tóxicos.

Una estrategia potencialmente atractiva, si funciona, para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es la modificación con deuterio. En este enfoque, se intenta ralentizar el metabolismo mediado por CYP de un fármaco mediante el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno por átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo del hidrógeno seguro, estable y no radioactivo. El deuterio forma enlaces más fuertes con el carbono que el hidrógeno. En casos seleccionados, el aumento de la resistencia de la unión transmitida por el deuterio puede repercutir positivamente en las propiedades ADME de un fármaco, creando la posibilidad de mejora de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del fármaco. Al mismo tiempo, debido a que el tamaño y la forma del deuterio son esencialmente idénticos al del hidrógeno, no se espera que el reemplazo del hidrógeno por deuterio afecte a la potencia bioquímica y a la selectividad del fármaco en comparación con la entidad química original que contiene solamente hidrógeno.

A lo largo de los últimos 35 años, se ha informado de los efectos de la sustitución por deuterio en la tasa de metabolismo para un porcentaje muy pequeño de fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, MI *et al.*, *J Pharm Sci*, 1975, 64: 367-91; Foster, AB, *Adv Drug Res* 1985, 14: 1-40 ("Foster"); Kushner, DJ *et al.*, *Can J Physiol Pharmacol* 1999, 79-88; Fisher, MB *et al.*, *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9: 101-09 ("Fisher")). Los resultados han sido variables e impredecibles. Para algunos compuestos la deuteración causó la disminución de la eliminación metabólica *in vivo*. Para otros, no hubo ningún cambio en el metabolismo. Sin embargo otros demostraron una disminución de la eliminación metabólica. La variabilidad en los efectos del deuterio también ha conducido a los expertos a cuestionar o descartar la modificación con deuterio como una estrategia de diseño de fármacos viable para inhibir el metabolismo adverso. (Véase Foster en pág. 35 y Fisher en pág. 101).

Los efectos de la modificación con deuterio en las propiedades metabólicas de un fármaco no son predecibles, incluso cuando los átomos de deuterio se incorporan en sitios conocidos del metabolismo. Solo ensayando y probando realmente un fármaco deuterado puede determinarse si diferirá la tasa de metabolismo, y cómo, de la de su homólogo no deuterado. Muchos fármacos tienen múltiples sitios en los que el metabolismo es posible. El sitio o

los sitios en los que se requiere la sustitución por deuterio y el grado de deuteración necesario para ver un efecto sobre el metabolismo, si es que hay alguno, será diferente para cada fármaco.

El dextrometorfano, también conocido por su nombre químico (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, es actualmente uno de los antitusivos más ampliamente utilizados.

Además de la actividad fisiológica señalada anteriormente, el dextrometorfano también es un agonista del receptor σ_2 , un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) y un antagonista del receptor nicotínico $\alpha_3\beta_4$. El dextrometorfano impide a neurotransmisores, tales como el glutamato, activar receptores en el cerebro. La captación de dopamina y serotonina también se inhiben.

El dextrometorfano está aprobado para su uso en productos supresores de la tos de venta libre. Actualmente está en ensayos clínicos de Fase I para tratar sujetos con espasmos de voz y en ensayos clínicos de Fase III para tratar el Síndrome de Rett (<http://www.clinicaltrials.gov>). El dextrometorfano se está estudiando con otros fármacos en un ensayo clínico de Fase II que caracteriza los mecanismos de procesamiento del dolor en sujetos con síndrome del intestino irritable (<http://www.clinicaltrials.gov/>). El dextrometorfano está también en ensayos clínicos de Fase I para tratar la hiperalgesia en sujetos mantenidos con metadona (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

El dextrometorfano cuando se administra solo también ha mostrado una eficacia limitada en el tratamiento de otras enfermedades y afecciones, incluyendo el trastorno de expresión emocional involuntaria ("TEEI") o el afecto pseudobulbar ("ASB"), las enfermedades neurodegenerativas, el dolor neuropático y las lesiones cerebrales.

Aunque el dextrometorfano ha mostrado un efecto terapéutico en las afecciones y los trastornos mencionados anteriormente, su rápido metabolismo de primer paso sigue siendo un obstáculo de gran importancia en el desarrollo de tratamientos eficaces. El dextrometorfano se metaboliza en el hígado. La degradación comienza con O- y N-desmetilación para formar los metabolitos primarios dextrorfanos y 3-metoxi-morfinano, de los cuales los dos se N- y O-desmetilan adicionalmente, respectivamente, a 3-hidroxi-morfinano. Se cree que estos tres metabolitos son terapéuticamente activos. Un catalizador metabólico de gran importancia es la enzima citocromo 2D6 del P450 (CYP2D6), que es responsable de las reacciones de O-desmetilación del dextrometorfano y el 3-metoxi-morfinano. La N-desmetilación del dextrometorfano y la del dextrorfanos son catalizadas por enzimas de la familia CYP3A relacionada. Los conjugados de dextrorfanos y de 3-hidroximorfinano pueden detectarse en el plasma y la orina humanos en el plazo de horas desde su ingestión.

Una combinación de bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina está actualmente en ensayos clínicos de Fase III para el tratamiento del ASB en pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer, ictus, enfermedad de Parkinson y lesión cerebral traumática. (<http://www.clinicaltrials.gov>). La coadministración de quinidina (un potente inhibidor de la enzima 2D6 del citocromo P450) aumenta tanto la concentración sanguínea como la duración de acción del dextrometorfano.

El documento WO 2008/097924 desvela el 17-metil-3-trifluorometoxi-morfinano y el 3-difluorometoxi-17-metilmorfinano para el tratamiento del afecto pseudobulbar solos y en combinación con un antidepresivo. Eichhold *et al.*, (*Journal of Chromatography*, B, 698, 1997) y Boleskei *et al.*, (*ARKIVOC*, 2008) desvelan el uso de d-DEX como un compuesto de referencia analítico para el estudio del protio-dextrometorfano.

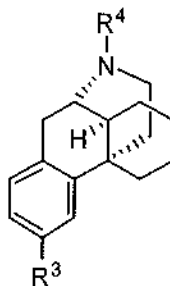
El ASB es un trastorno neurológico caracterizado por arrebatos inapropiados e incontrolables de llanto, risa u otras manifestaciones emocionales, muchas veces sin ningún desencadenante o desproporcionados con respecto al estado de ánimo real de la persona. Aunque rara vez ponga en peligro la vida, el ASB puede repercutir significativamente en la vida profesional y social de una persona. El ASB se asocia habitualmente a ciertos trastornos neurológicos como la lesión cerebral traumática, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la lesión cerebral traumática, la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia de múltiples sistemas, la hidrocefalia de presión normal, la atrofia olivopontocerebelosa, los tumores cerebrales, la enfermedad de Wilson y el ictus. Más de un millón de personas en los Estados Unidos padecen ASB.

En la actualidad no existen tratamientos aprobados específicamente por la Administración de Alimentos y Fármacos para el tratamiento del ASB. El tratamiento de primera línea para el ASB está limitado al uso no aprobado de antidepresivos. Los estudios han demostrado el efecto terapéutico de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento del ASB. Se cree que estos agentes tienen efectos terapéuticos específicos sobre el ASB independientes de su acción antidepresiva. Los antidepresivos que han mostrado un efecto terapéutico incluyen la amitriptilina, la nortriptilina, el citalopram, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina.

Aunque se conocen tratamientos para enfermedades y afecciones neurológicas, todavía existe la necesidad de desarrollar tratamientos más eficaces. La presente divulgación satisface esta necesidad y tiene otras ventajas relacionadas.

Resumen

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan las realizaciones, aspectos y ejemplos de la presente descripción/divulgación que no pertenecen al alcance de las reivindicaciones solamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. En una realización, se proporciona una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ se selecciona entre -OCH₂D, -OCHD₂, -OCD₃; y
R⁴ se selecciona entre -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ y -CD₃;
siempre que cuando R³ sea -OCD₃, entonces R⁴ no sea -CH₃

para su uso en el tratamiento del afecto pseudobulbar.

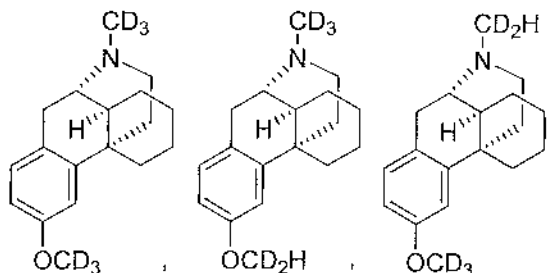
En ciertas realizaciones R⁴ es -CH₃, -CHD₂ o -CD₃. En ciertas realizaciones R³ es -OCD₃. En otro aspecto, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es un inhibidor de una enzima 2D6 del citocromo P450.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en fluoxetina, norfluoxetina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, norfluoxetina, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el compuesto de fórmula II se selecciona entre el grupo que consiste en:

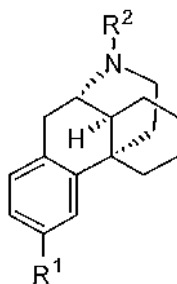


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es citalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En el presente documento se desvela un método de tratamiento del afecto pseudobulbar en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un coagente seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; un inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina; un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina; un inhibidor de la monoaminooxidasa; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; y un antidepresivo tricíclico; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I:

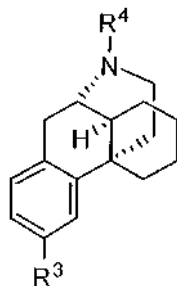


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se selecciona entre -O-alquilo (C₂-C₄) y -alquilo (C₁-C₄), en el que el -alquilo (C₁-C₄) y el -O-alquilo (C₂-C₄) están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de deuterio; y R² se selecciona entre -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ y -CD₃; siempre que al menos un átomo de deuterio esté presente en cualquiera de R¹ o R²;

y un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ se selecciona entre -OCH₃, -OCH₂D, -OCHD₂, -OCD₃, -OCHF₂ y -OCF₃; y R⁴ se selecciona entre -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ y -CD₃; siempre que cuando R³ sea -OCH₃, entonces R⁴ no sea -CH₃ o -CD₃; y adicionalmente siempre que cuando R³ sea -OCD₃, entonces R⁴ no sea -CH₃.

En la presente divulgación, el compuesto es un compuesto de Fórmula I. En ciertas realizaciones de la presente divulgación R² es -CH₃ o -CD₃. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es -O-CD₂CH₃, -O-CD₂CD₃, -O-CD(CH₃)₂, -O-CD(CD₃)₂, -CD₃, -CD₂CD₃ o -CD₂CD(CD₃)₂.

En otras realizaciones de la presente divulgación, el compuesto es un compuesto de Fórmula II. En ciertas realizaciones de la presente divulgación R⁴ es -CH₃, -CHD₂ o -CD₃. En ciertas realizaciones R³ es -OCF₃, -OCD₃ o -OCHF₂.

En otro aspecto de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor de una enzima 2D6 del citocromo P450.

En otro aspecto de la presente divulgación, el coagente se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; un inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina; un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina; norfluoxetina, citalopram, dapoxetina, escitalopram,

fluvoxamina, paroxetina, sertralina, butriptilina, amoxapina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, dibencepina, iprindol, lofepramina, opipramol, protriptilina y trimipramina o sales aceptable farmacéuticamente de los mismos.

- 5 En otro aspecto de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina seleccionado entre el grupo que consiste en venlafaxina, desvenlafaxina, sibutramina, nefazodona, milnacipran, duloxetina y bicifadina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 10 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina seleccionado entre el grupo que consiste en venlafaxina, desvenlafaxina, nefazodona y duloxetina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 15 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina seleccionado entre el grupo que consiste en tesofensina y brasofensina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 20 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor de la monoaminoxidasa seleccionado entre el grupo que consiste en isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina, rasagilina, nialamida, iproniazida, iproclozida y toloxatona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 25 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un antidepresivo tricíclico seleccionado entre grupo que consiste en butriptilina, amoxapina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, dibencepina, iprindol, lofepramina, opipramol, protriptilina y trimipramina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

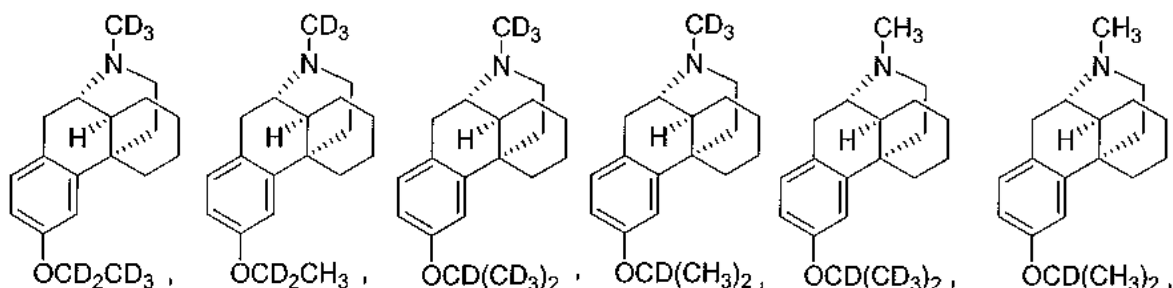
- En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un antidepresivo tricíclico seleccionado entre el grupo que consiste en amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina e imipramina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

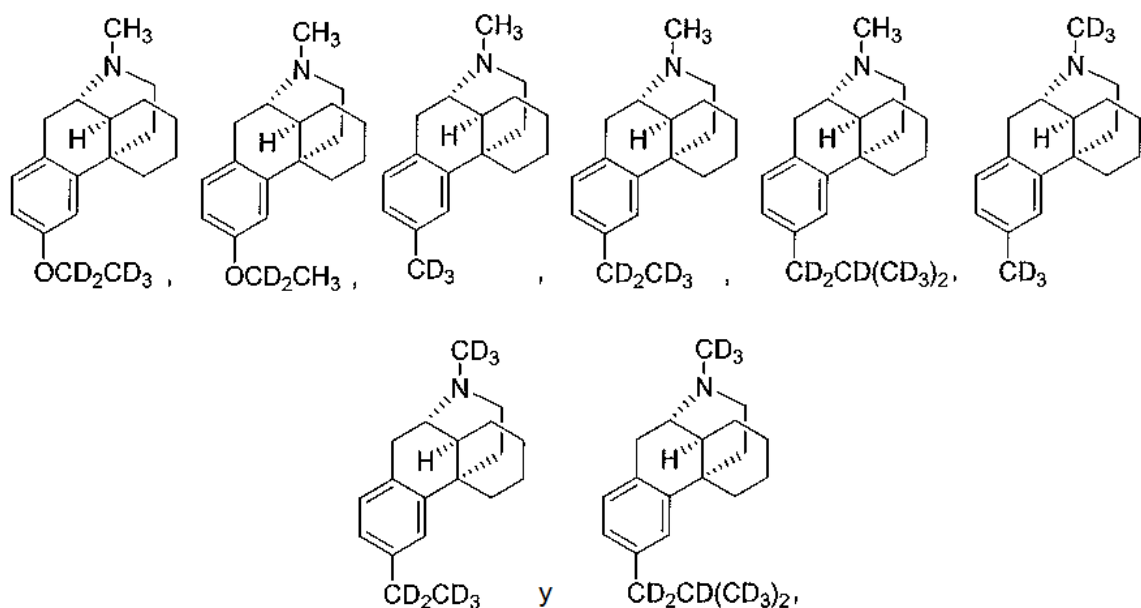
- 30 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina seleccionado entre el grupo que consiste en fluoxetina, norfluoxetina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina seleccionado entre el grupo que consiste en citalopram, norfluoxetina, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

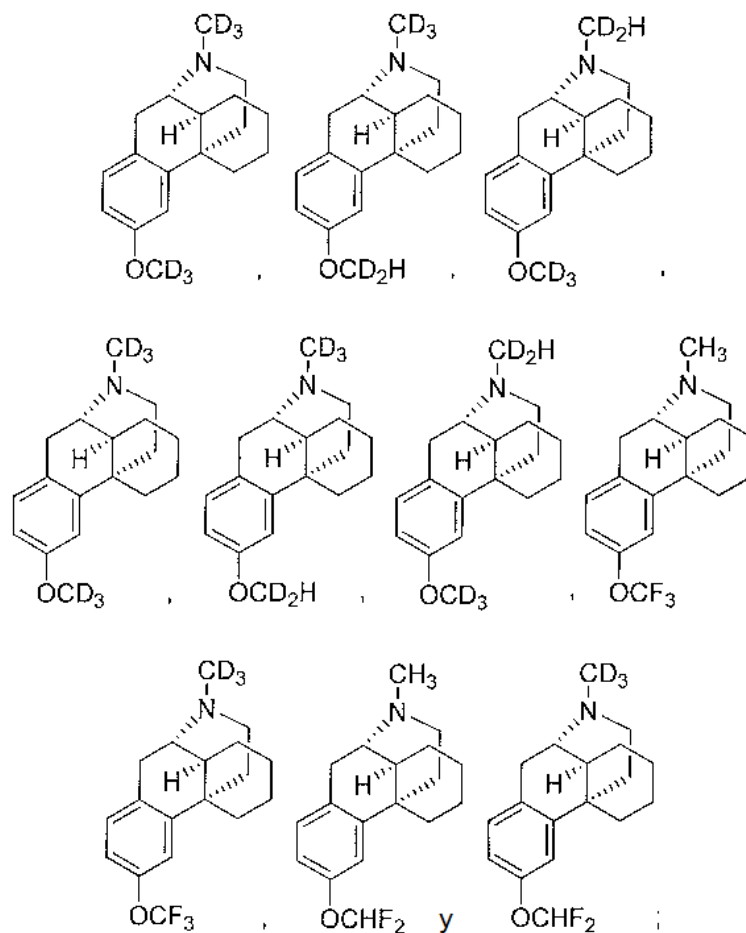
- 45 En otra realización de la presente divulgación, se proporciona un método de tratamiento del afecto pseudobulbar en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un coagente seleccionado entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, desvenlafaxina, nefazodona, duloxetina, bupropión, moclobemida, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina y nortriptilina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otra realización de la presente divulgación, se proporciona un método de tratamiento del afecto pseudobulbar en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un coagente seleccionado entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, desvenlafaxina, nefazodona, duloxetina, bupropión, moclobemida, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina y nortriptilina o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- 10 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos de la presente divulgación el coagente es citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, desvenlafaxina, nefazodona, duloxetina, bupropión, moclobemida, clomipramina, desipramina, doxepina o imipramina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos de la presente divulgación, el coagente es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa la estabilidad metabólica de los compuestos proporcionados en el presente documento en microsomas de CYP2D6 SUPERSOMES™.

15 Descripción detallada

Definiciones

Los términos "mejorar" y "tratar" se utilizan indistintamente e incluyen el tratamiento terapéutico y/o el tratamiento profiláctico (reduciendo la probabilidad de desarrollo). Ambos términos significan disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno esbozados en el presente documento), aminorar la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados a la enfermedad.

"Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado monovalente. Alquilo C₁-C₄ es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Un alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo; etilo; propilo, incluyendo *n*-propilo e isopropilo; butilo, incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. Por tanto, una preparación de dextrometorfano o de análogos de dextrometorfano contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos proporcionados en el presente documento. Véase, por ejemplo, Wada E *et al.*, *Seikagaku* 1994, 66: 15; Gannes LZ *et al.*, *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 1998, 119: 725.

A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se señala específicamente como "H" o "hidrógeno", se entenderá que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También a menos que se indique otra cosa, cuando una posición se señala específicamente como "D" o "deuterio", se entenderá que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015 % (es decir, el término "D" o "deuterio" indica al menos un 50,1 % de incorporación de deuterio).

La expresión "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica de D en una posición especificada en un compuesto proporcionado en el presente documento y la abundancia natural de ese isótopo.

En otras realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada deuterio presente en un sitio señalado como un posible sitio de deuteración en el compuesto de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5 %), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60 %), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5 %), al menos 5000 (incorporación de deuterio del 75 %), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5 %), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90 %), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95 %), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97 %), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99 %) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5 %).

El término "isotopólogo" se refiere a una especie que tiene la misma estructura y fórmula química que un compuesto específico proporcionado en el presente documento, con la excepción de las posiciones de sustitución isotópica y/o el nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones, por ejemplo, H frente a D.

El término "compuesto", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto por que puede existir variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por tanto, será evidente para los expertos en la materia que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de deuterio indicados, también contendrá

menores cantidades de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio señaladas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto proporcionado en el presente documento dependerá de varios factores incluyendo la pureza isotópica de los reactivos deuterados utilizados para fabricar el compuesto y la eficiencia de incorporación del deuterio en las diversas etapas de síntesis utilizadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos será inferior al 49,9 % del compuesto.

Una sal de un compuesto proporcionado en el presente documento se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y es acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal adecuada que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto proporcionado en el presente documento. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

[1] Los ácidos habitualmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Por tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

La expresión "compuestos estable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, la formulación en productos terapéuticos, los intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, los compuestos intermedios aislables o almacenables, el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

"Estereoisómero" se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereómeros. "D" se refiere al deuterio. "Terc", "t" y "t" se refieren cada uno a terciario. "US" se refiere a los Estados Unidos de América. "TA" se refiere a la temperatura ambiente. "h" se refiere a horas. "DMF" se refiere a dimetilformamida. "TsOH" se refiere al ácido p-toluenosulfónico.

En toda la presente memoria descriptiva, una variable puede denominarse en general (por ejemplo, "cada R") o puede denominarse específicamente (por ejemplo, R¹ o R²). A menos que se indique otra cosa, cuando una variable se denomina en general, se entiende que incluye todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

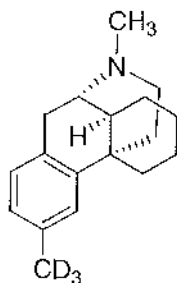
Composiciones terapéuticas y métodos

En el presente documento se describen combinaciones, composiciones y métodos útiles en el tratamiento del afecto pseudobulbar en un sujeto que lo necesite. En ciertos casos, el tratamiento comprende la administración de un análogo de dextrometorfano deuterado de Fórmula II que se describe en el presente documento como parte de la presente invención y un antidepresivo que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. En ciertos casos, los análogos de dextrometorfano tienen perfiles metabólicos potenciados. Los análogos de dextrometorfano deuterados que se describen en el presente documento como parte de la presente invención y el antidepresivo que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina pueden administrarse juntos en una sola composición o administrarse en composiciones separadas.

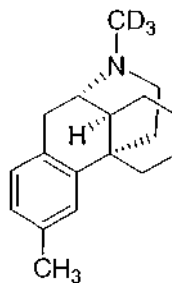
Tabla 1: Compuestos de Fórmula I a modo de ejemplo desvelados en el presente documento (R¹ es -O- alquilo (C₂-C₄)).

Compuesto n.º	R ¹	R ²
100	-O-CD ₂ CD ₃	CD ₃
101	-O-CD ₂ CH ₃	CD ₃
102	-O-CD(CD ₃) ₂	CD ₃
103	-O-CD(CH ₃) ₂	CD ₃
104	-O-CD ₂ CD ₃	CD ₃
105	-O-CD ₂ CH ₃	CD ₃
106	-O-CD(CD ₃) ₂	CD ₃
107	-O-CD(CH ₃) ₂	CD ₃

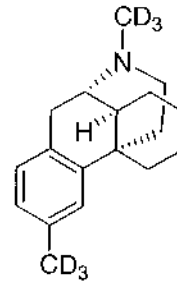
Los ejemplos de compuestos de Fórmula I específicos **desvelados en el presente documento** en los que R¹ es - alquilo (C₁-C₄) incluyen los compuestos 108, 109 y 110 que se muestran a continuación.



Compuesto 108

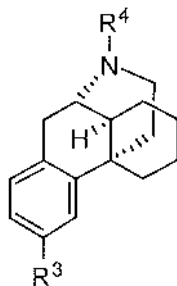


Compuesto 109



Compuesto 110

El análogo de dextrometorfano deuterado del uso de la presente invención es un compuesto de

Fórmula II:**II**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R³ se selecciona entre -OCH₂D, -OCHD₂, -OCD₃; y
 R⁴ se selecciona entre -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ y -CD₃;
 siempre que cuando R³ sea -OCD₃, entonces R⁴ no sea -CH₃

En una realización adicional, R³ es -OCD₃. En una realización, R⁴ es CH₃, CHD₂ o CD₃.

En otra realización más, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos que se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2: Compuestos de Fórmula II a modo de ejemplo de la invención y desvelados en el presente documento

Compuesto n.º	R ³	R ⁴
111	-OCD ₃	CH ₃
112	-OCD ₃	CD ₃

113	-OCD ₂ H	CD ₃
114	-OCD ₃	CD ₂ H
115	-OCF ₃	CH ₃
116	-OCF ₃	CD ₃
117	-OCHF ₂	CH ₃
118	-OCHF ₂	CD ₃
119	-OCH ₃	CD ₃

En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no señalado como deuterio en cualquiera de las realizaciones expuestas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

- 5 En otro conjunto de realizaciones del uso de la presente invención, el compuesto de Fórmula II se purifica, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II está presente en una pureza de al menos el 50,1 % en peso (por ejemplo, al menos el 52,5 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 97 %, el 98 %, el 98,5 %, el 99 %, el 99,5 % o el 99,9 %) de la cantidad total de isotopólogos de Fórmula II presentes, respectivamente. Por tanto, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula II
10 puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 50,1 % de los isotopólogos en peso sean el compuesto enumerado.

- En otro conjunto de realizaciones, los compuestos de Fórmula II se proporcionan en forma aislada, por ejemplo, el compuesto no está en una célula u organismo y el compuesto se separa de algunos o todos los componentes que
15 normalmente lo acompañan en la naturaleza.

- En algunas realizaciones, cualquier posición en el compuesto de Fórmula II señalada como que tiene D tiene una incorporación de deuterio mínima de al menos el 50,1 % (por ejemplo, al menos el 52,5 %, al menos el 60 %, al menos el 67,5 %, al menos el 75 %, al menos el 82,5 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 97 %, al menos el 99 % o al menos el 99,5 %) en la posición o posiciones señaladas del compuesto de Fórmula II. Por tanto,
20 en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula II puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 50,1 % de los isotopólogos incluyan un D en la posición o posiciones señaladas.

- 25 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula II está "sustancialmente libre de" otros isotopólogos del compuesto, por ejemplo, está presente menos del 49,9 %, menos del 25 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 %, menos del 1 % o menos del 0,5 % de otros isotopólogos.

- La síntesis de compuestos de Fórmula I o de Fórmula II puede conseguirse fácilmente por los químicos de síntesis expertos habituales por referencia a las Síntesis a modo de ejemplo y Ejemplos desvelados en el presente documento. Se desvelan procedimientos e intermedios pertinentes, por ejemplo, en Schnider O.; Grussner, A. *Helv. Chim. Acta.* 1951, 34, pág. 2211; Grussner, A. y Schnider O; documento GB 713146 (1954); Toyo Pharma K.K., Japón, documento JP 60089474 A (1983); Newman, A. H. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1992, 35, pág. 4135. Dichos métodos pueden realizarse utilizando los correspondientes reactivos y/o intermedios deuterados y, opcionalmente,
30 que contienen otros isótopos para sintetizar los compuestos esbozados en el presente documento, o recurriendo a protocolos de síntesis convencionales conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

- El coagente para su inclusión en el uso de la invención, las composiciones o el uso en los métodos como se desvelan en el presente documento, es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. En ciertos casos, el coagente es un inhibidor de una enzima 2D6 del citocromo P450.

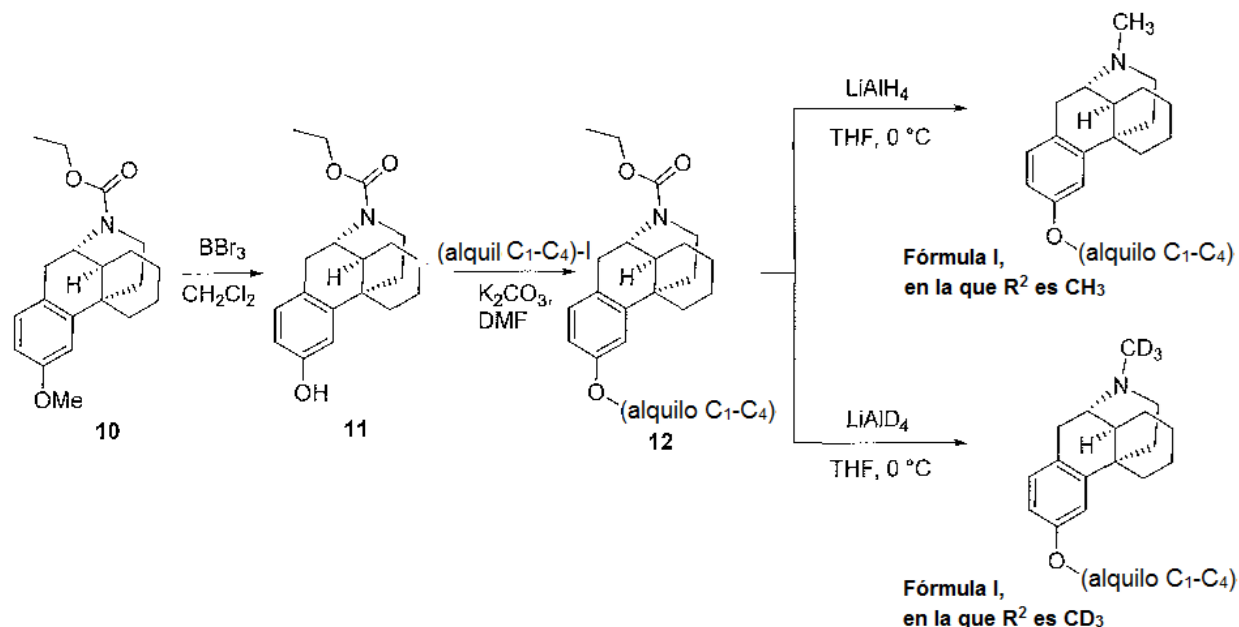
- En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede ser fluoxetina, norfluoxetina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina o zimelidina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
45

Síntesis a modo de ejemplo

- Los coagentes desvelados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse utilizando técnicas conocidas por los expertos habituales en la materia. Los compuestos de los géneros de análogos de dextrometorfano desvelados pueden ser preparados por un experto en la materia utilizando los reactivos y/o intermedios apropiadamente deuterados de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en el presente documento y descritos en las siguientes publicaciones y patentes: (Schnider, O., Grussner, A., *Helv. Chim. Acta.* 1951, 34: 2211; Grussner, A., Schnider, O., documento GB 713146 (1954); Toyo Pharma K. K., Japón, documento JP 60089474 A (1983); Newman, A. H. *et al.*, *J. Med. Chem.* 1992, 35: 4135).
50
55

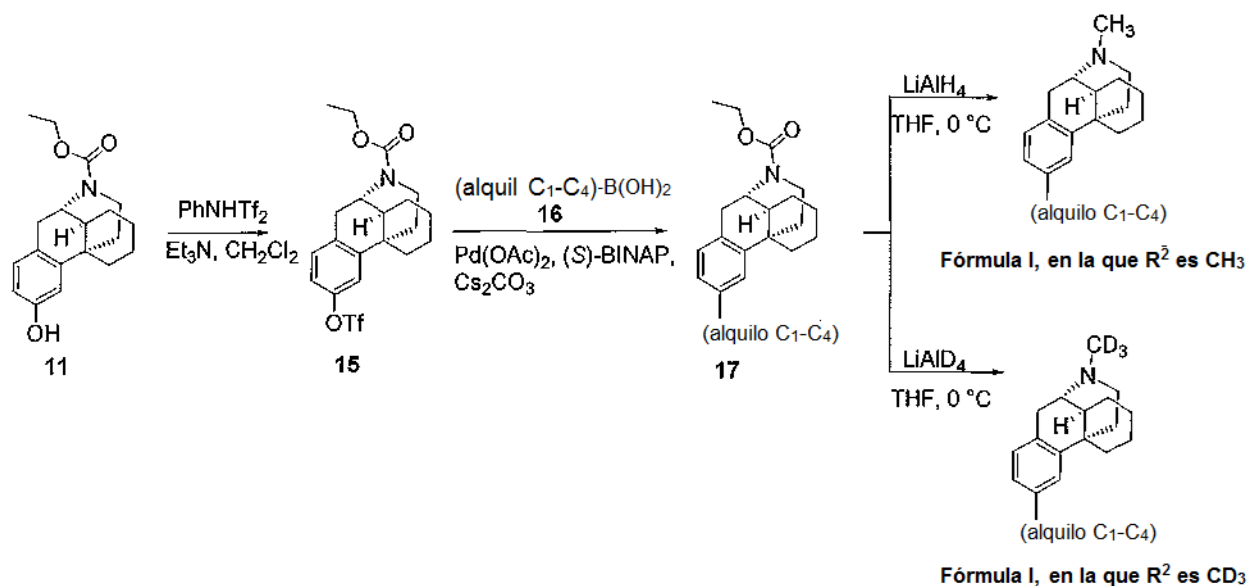
Los siguientes reactivos deuterados y componentes básicos están disponibles en el mercado: yodoetano-d₅, yoduro de etil-2,2,2-d₃, yoduro de etil-1,1-d₂, yoduro de isopropil-d₇, bromuro de isopropil-d₇, yoduro de isopropil-1,1,1,3,3,3-d₆ y bromuro de 1,1,1,3,3,3-d₆.

5 **Esquema 1. Síntesis del compuesto de Fórmula I de referencia (R¹ es -O-alquilo (C₂-C₄)) como se desvela en el presente documento.**



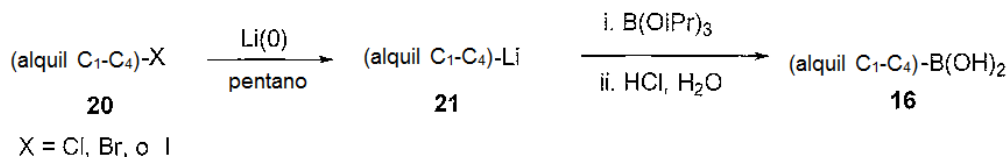
10 Un método conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula I en la que R¹ es -O-alquilo (C₂-C₄) se representa en el Esquema 1. El tratamiento del 17-etoxicarbonil-3-metoxi-morfinano (10) conocido (para su preparación, véase: Murdter, T. E. *et al.*, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 2002, 45: 1153-1158) con tribromuro de boro de acuerdo con el procedimiento descrito por Newman, A. H. *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 1992, 35: 4135-4142, proporciona el 17-etoxicarbonil-3-hidroxi-morfinano (11). El tratamiento del 3-hidroxi-morfinano 11 con el yoduro de alquilo apropiadamente deuterado en presencia de carbonato de potasio de acuerdo con el procedimiento descrito en el artículo mencionado anteriormente proporciona los 17-etoxicarbonil-3-alcoxi-morfinanos deuterados (12). La reducción del carbamato del morfinano 12, ya sea con hidruro de litio y aluminio o deuteruro de litio y aluminio en THF de acuerdo con Newman proporciona el 3-alcoxi-17-metil-morfinano deuterado o los compuestos de 3-alcoxi-17-trideuterometil-morfinano de Fórmula I, respectivamente.

20 **Esquema 2. Síntesis de Compuestos de Fórmula I de referencia (R¹ es -alquilo (C₁-C₄)) desvelados en el presente documento.**



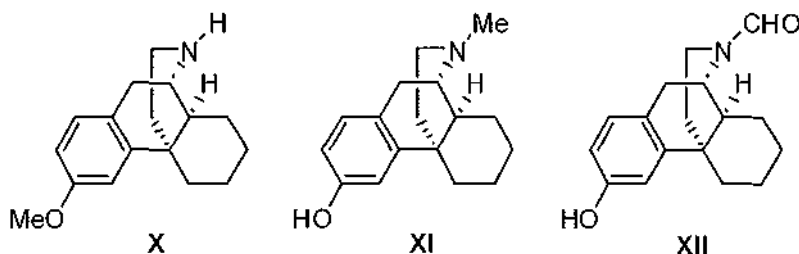
Un método conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula I en la que R¹ es -alquilo (C₁-C₄) se representa en el Esquema 2. El tratamiento de 17-etoxicarbonil-3-hidroxi-morfinano (**11**) con *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida de acuerdo con el procedimiento descrito por Kim, C. H. en el documento US 2005/0256147 A1 proporciona el correspondiente triflato fenólico (**15**). El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de **15** con el ácido -alquil(C₁-C₄)-bórico apropiadamente deuterado (**16**) utilizando el procedimiento de la patente mencionada anteriormente proporciona los 17-etoxicarbonil-3-alquil (C₁-C₄)-morfinanos deuterados (**17**). La reducción del carbamato del morfinano **17**, ya sea con hidruro de litio y aluminio o deuteruro de litio y aluminio en THF de acuerdo con el procedimiento descrito por Newman, A H. *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 1992, 35: 4135-4142 proporciona el 3-alquil (C₁-C₄)-17-metil-morfinano deuterado o los compuestos de 3-alquil (C₁-C₄)-17-trideuterometil-morfinano de Fórmula I, respectivamente.

Esquema 3. Síntesis de Éster alquilbórico 16.

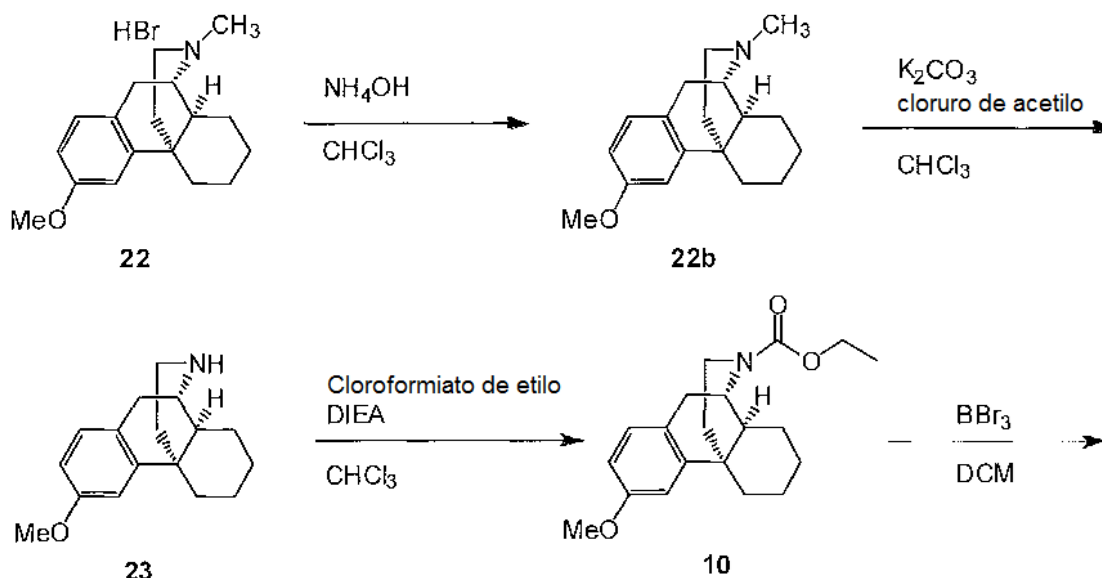


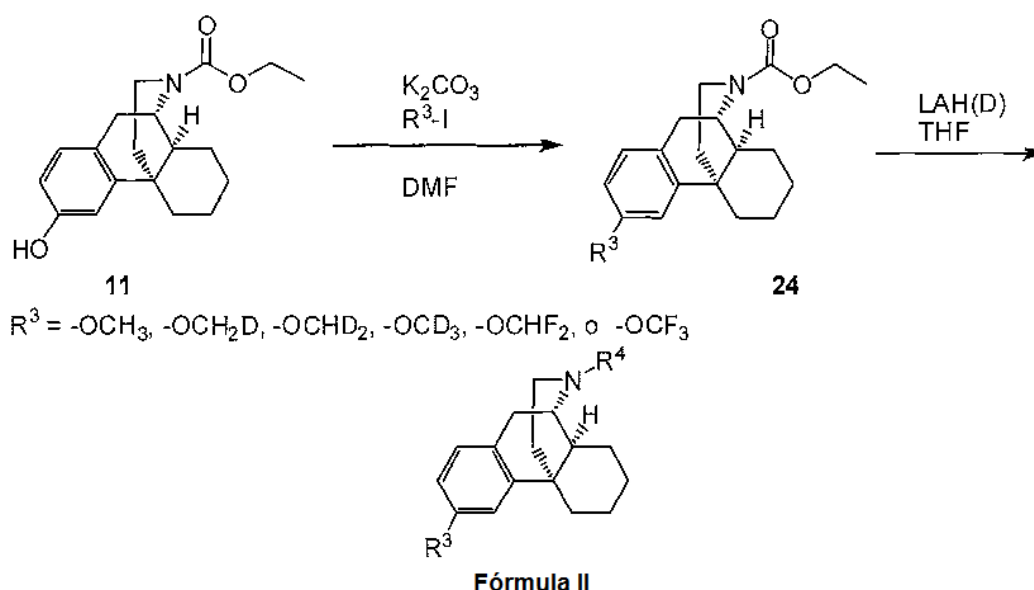
El reactivo de ácido alquilbórico **16** utilizado en el Esquema 2 se prepara como se ha descrito anteriormente en el Esquema 3. El tratamiento del haluro de alquilo (C₁-C₄) apropiadamente deuterado (**20**) con litio elemental en pentano de acuerdo con el procedimiento descrito por Dawildowski, D. *et al.*, en el documento WO 2005/082911 A1 proporciona el correspondiente anión de -alquil (C₁-C₄) litio, que se trata inmediatamente con borato de triisopropilo seguido de hidrólisis con cloruro de hidrógeno acuoso según el procedimiento descrito por Brown, H. C. *et al.*, *Organometallics* 1985, 4: 816-821 para proporcionar los ácidos -alquil (C₁-C₄) bóricos apropiadamente deuterados (**16**).

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse a partir uno de los intermedios conocidos X, XI y XII que se muestran a continuación, y a partir de intermedios relacionados que pueden obtenerse fácilmente a partir de procedimientos conocidos.



El esquema que se muestra a continuación muestra una vía general para los compuestos de Fórmula II.





El esquema anterior muestra una vía general para preparar compuestos de Fórmula II. La sal de HBr, **22**, después del tratamiento con NH_4OH produce base libre **22b**. La base libre **22b** después se *N*-desmetila a través de una reacción de desmetilación acilativa seguida de hidrólisis de la acetamida resultante para proporcionar **23**. La acilación de la amina **23** utilizando el cloroformiato de etilo proporciona el carbamato **10** que después se O-desmetila utilizando BBr_3 para proporcionar el alcohol **11**. El compuesto **11** se trata, en presencia de una base, con un yodometano apropiadamente deuterado para proporcionar el éter **24**, que se reduce utilizando deuteruro de litio y aluminio (LAD) para proporcionar compuestos de Fórmula II en la que $\text{R}^4 = -\text{CD}_3$ o hidruro de litio y aluminio (LAH) para proporcionar compuestos de Fórmula II en la que $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$. Para los compuestos de Fórmula II en la que R^3 es $-\text{OCH}_3$, el carbamato **10** se trata directamente con LAD para producir un compuesto en el que R^4 es $-\text{CD}_3$.

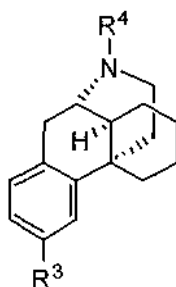
Pueden introducirse diversos grupos R^3 (como se define en la Fórmula II) mediante la O-alquilación del intermedio fenol apropiado utilizando un agente de alquilación, tal como un haluro de alquilo, de acuerdo con métodos generalmente conocidos en la técnica. Pueden introducirse diversos grupos R^4 (como se define en la Fórmula II) mediante la *N*-alquilación utilizando un agente alquilante de R^4 (por ejemplo, yodo- R^4), o mediante la reducción del grupo *N*-formilo con un reactivo deuterado, tal como deuteroborano de acuerdo con métodos generalmente conocidos en la técnica.

Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas del presente documento representan variables que se definen por la presente de forma acorde con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuestos del presente documento, ya sean identificadas por el mismo nombre de variable (es decir, R^1 o R^2) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia.

Los métodos adicionales de síntesis de compuestos de Fórmula I o de Fórmula II y sus precursores de síntesis, incluyendo los de vías que no se muestran explícitamente en los esquemas del presente documento, están dentro de los medios de los químicos expertos habituales en la materia. Las transformaciones de química de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos pertinentes son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritos en Larock R., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed, John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y las ediciones posteriores de los mismos.

Composiciones

En el presente documento se proporcionan combinaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R^3 se selecciona entre $-OCH_2D$, $-OCHD_2$, $-OCD_3$; y
 R^4 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ y $-CD_3$;
 siempre que cuando R^3 sea $-OCD_3$, entonces R^4 no sea $-CH_3$

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; para su uso en el afecto pseudobulbar. La combinación puede comprender una composición que comprende un vehículo aceptable. En ciertos casos, la composición se formula para su uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en el que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo o los vehículos son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de los
- 15 mismos en una cantidad utilizada en el medicamento.

- Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón
- 20 tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

- 25 Si es necesario, la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos proporcionados en el presente documento en composiciones farmacéuticas pueden potenciarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "*Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*", David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "*Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples*", Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.
- 30 Otro método conocido de potenciación de la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto proporcionado en el presente documento, opcionalmente formulada con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation) o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente de los Estados Unidos 7.014.866; y las publicaciones de patente de los Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

- 35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo la subcutánea, la intramuscular, la intravenosa y la intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas del presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, utilizando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas, y pueden prepararse mediante
- 40 cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20ª ed. 2000).

- Dichos métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que se administra ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando
- 50 uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

- En ciertas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral. Las composiciones proporcionadas en el presente documento adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales
- 55 como cápsulas, sobres o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; un

polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; cargadas en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar de manera beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen las pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen las soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Este tipo de soluciones de inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio suspensor. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilenadas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

La combinación farmacéutica para su uso en la presente invención puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estas combinaciones pueden prepararse mezclando un compuesto proporcionado en el presente documento con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y que por tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, la manteca de cacao, la cera de abejas y los polietilenglicoles.

La combinación farmacéutica para el uso proporcionado en el presente documento puede administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas combinaciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, Patente de los EE.UU. 6.803.031, cedida a Alexza Molecular Delivery Corporation.

La administración tópica de la combinación farmacéutica para el uso proporcionado en el presente documento es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles para la aplicación tópica. Para la aplicación tópica por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, aceite de parafina, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno polioxietilenado, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la combinación farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite de parafina, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden aplicarse por vía tópica en el tubo intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada.

La aplicación de los productos terapéuticos objeto puede ser local, de manera que se administre en el sitio de interés. Pueden utilizarse diversas técnicas para proporcionar las combinaciones objeto en el sitio de interés, tales como la inyección, el uso de catéteres, los trocares, los proyectiles, el gel Pluronic, las endoprótesis vasculares, los

polímeros para la liberación sostenida del fármaco u otro dispositivo que prevea el acceso interno.

Por tanto, de acuerdo con otra realización más, la combinación para el uso proporcionado en el presente documento puede incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos son conocidos en la técnica y se ejemplifican en las Patentes de los EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, vinil acetato de etileno y mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente pueden estar cubiertos adicionalmente por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos deben incluirse en la definición de excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como estos términos se utilizan en la presente memoria.

En el presente documento se desvela un método de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la materia que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

En el presente documento se desvela un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o una combinación proporcionados en el presente documento. Los dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difusible no degradables y obleas de polímero biodegradable.

En el presente documento se desvela un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una combinación o una composición que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

En el presente documento se desvela un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto, una combinación o una composición que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

Cuando un órgano o tejido es accesible debido a la retirada del sujeto, dicho órgano o tejido pueden bañarse en un medio que contenga una composición proporcionada en el presente documento, una composición proporcionada en el presente documento pueden pintarse sobre el órgano o una composición proporcionada en el presente documento puede aplicarse de cualquier otra forma conveniente.

En otra realización, se proporcionan formas de dosificación por separado de un compuesto de Fórmula II del uso de la presente invención y del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en el que el compuesto de Fórmula II; y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se asocian entre sí. La expresión "asociados entre sí" como se utiliza en el presente documento significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o se unen de otra forma entre sí de manera que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas están destinados a comercializarse y administrarse juntas (en menos de 24 hora la una de la otra, consecutivamente o simultáneamente).

En las combinaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, el compuesto de Fórmula II está presente en una cantidad eficaz. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en una pauta de dosificación adecuada, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se trate, impedir el avance del trastorno que se trate, provocar la regresión del trastorno que se trate o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, (1966) *Cancer Chemother. Rep* 50: 219. El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del sujeto. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, NY, 1970, 537.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II pueden variar de 0,4 mg a 400 mg, de 4,0 mg a 350 mg, de 10 mg a 90 mg o de 30 mg a 45 mg, ambos inclusive, que pueden administrarse una vez, dos veces o hasta tres veces al día dependiendo de diversos factores reconocidos por los expertos en la materia.

Las dosis eficaces también variarán, como se reconoce por los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y la salud general del sujeto, el uso de excipientes, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el criterio del médico responsable. Por ejemplo, puede determinarse una orientación para la

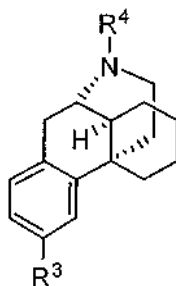
selección de una dosis eficaz por referencia a la información de prescripción del dextrometorfano.

Una cantidad eficaz del coagente puede estar entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 100 % de la dosificación normalmente utilizada en una pauta de monoterapia utilizando solo ese agente. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos coagentes son bien conocidas en la técnica Véase, por ejemplo, Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

10 Métodos de tratamiento

En el presente documento se desvelan métodos para tratar el afecto pseudobulbar en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar un análogo de dextrometorfano como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un coagente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertos casos, el coagente es un antidepresivo. En ciertos casos, el coagente se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; un inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina; un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina; un inhibidor de monoaminooxidasa; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; y un antidepresivo tricíclico. En ciertos casos, el coagente es también un inhibidor de una enzima p450 2D6. Sin quedar ligado por teoría alguna, los análogos de dextrometorfano descritos en el presente documento proporcionan menos desventajas metabólicas, dando como resultado niveles sanguíneos más altos y/o un aumento de la duración de la acción. Además, la coadministración de un inhibidor de una enzima 2D6 del citocromo P450 con eficacia de agente único en el tratamiento del afecto pseudobulbar, el dolor neuropático, las enfermedades neurodegenerativas o las lesiones cerebrales en combinación con un análogo de dextrometorfano como se describe en el presente documento puede proporcionar una mayor eficacia en el tratamiento de los mismos.

En una realización, se proporciona una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ se selecciona entre -OCH₂D, -OCHD₂, -OCD₃; y
R⁴ se selecciona entre -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ y -CD₃;
siempre que cuando R³ sea -OCD₃, entonces R⁴ no sea -CH₃

para su uso en el tratamiento del afecto pseudobulbar.

En ciertas realizaciones R⁴ es -CH₃, -CHD₂ o -CD₃. En ciertas realizaciones R³ es, -OCD₃.

En otro aspecto, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es un inhibidor de una enzima 2D6 del citocromo p450.

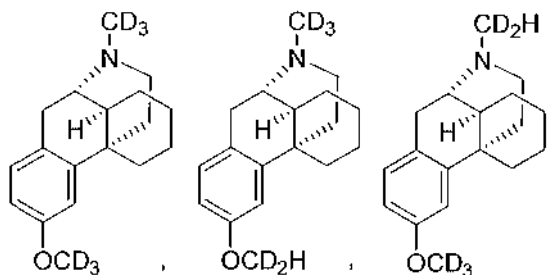
En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en fluoxetina, norfluoxetina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, norfluoxetina, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el compuesto de fórmula II se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 En otra realización, se proporciona un método de tratamiento del afecto pseudobulbar en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un coagente seleccionado entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, desvenlafaxina, nefazodona, duloxetina, bupropión, moclobemida, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina y la nortriptilina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una cantidad
- 10 terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina selectivo es citalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 En ciertos casos, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como coagente puede administrarse junto con un compuesto de Fórmula II de la invención como parte de una sola forma de dosificación o como formas de dosificación por separado, múltiples. Como alternativa, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede administrarse
- 25 antes de, consecutivamente o tras la administración de un compuesto de Fórmula II de la invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto el compuesto de Fórmula II como el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se administran por métodos convencionales.

- Las cantidades eficaces del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como coagente, son bien conocidas para los expertos en la materia y puede encontrarse una orientación para la dosificación en las patentes y en las solicitudes de patente publicadas referenciadas en el presente documento, así como en Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon
- 30 *Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition*, Tarascon Publishing, Loma Linda, California. (2000) y otros textos médicos. Sin embargo, está bien dentro del ámbito del experto la determinación del intervalo de cantidades eficaces óptimo del coagente.

- En ciertas realizaciones del uso de la invención, la cantidad eficaz del coagente es menor que la que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de Fórmula II. De esta manera, los efectos secundarios no deseados asociados a altas dosis de cualquiera de los agentes pueden minimizarse. Otras posibles ventajas
- 40 (incluyendo sin limitación la mejora de las pautas de dosificación y/o la reducción del coste de los fármacos) serán evidentes para los expertos en la materia.

- En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula II es menor que la cantidad terapéuticamente eficaz de dextromorfano que es suficiente para conseguir el mismo efecto terapéutico que el
- 45 compuesto de Fórmula II.

- En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula II se administra con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como coagente, en la que la cantidad del coagente es menor que la que sería su cantidad cuando el coagente se administra en ausencia del compuesto de Fórmula II y con una cantidad de
- 50 dextromorfano igual a la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula II. De esta manera, los efectos secundarios no deseados asociados a altas dosis del coagente pueden minimizarse. En un ejemplo de esta realización, el coagente es la quinidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como sulfato de quinidina.

- En un aspecto de la presente realización, una cantidad del compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de bromhidrato, en la que la cantidad es de entre aproximadamente 10 mg y
- 55 aproximadamente 45 mg, tal como entre de aproximadamente 7,5 mg y aproximadamente 30 mg, se administra con

(a) una cantidad de sulfato de quinidina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, tal como de entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 15 mg o (b) una cantidad de quinidina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma distinta del sulfato de quinidina que es equimolar con una cantidad de sulfato de quinidina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, tal como de entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 15 mg. A modo de ejemplo, el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de bromhidrato, y el sulfato de quinidina, la quinidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma distinta del sulfato de quinidina pueden administrarse en las cantidades terapéuticamente eficaces anteriores a un sujeto para el tratamiento de la neuropatía diabética o el dolor neuropático tal como el dolor neuropático diabético.

En un aspecto de la presente realización, una cantidad del compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de bromhidrato, en la que la cantidad es de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 45 mg, tal como entre de aproximadamente 7,5 mg y aproximadamente 30 mg, se administra con (a) una cantidad de sulfato de quinidina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, tal como de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 7,5 mg o (b) una cantidad de quinidina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma distinta del sulfato de quinidina que es equimolar con una cantidad de sulfato de quinidina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, tal como de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 7,5 mg. A modo de ejemplo, el compuesto de Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de bromhidrato, y el sulfato de quinidina, la quinidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma distinta del sulfato de quinidina pueden administrarse en las cantidades terapéuticamente eficaces anteriores a un sujeto para el tratamiento del afecto pseudobulbar. A modo de otro ejemplo, el compuesto de Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de bromhidrato, y el sulfato de quinidina, la quinidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma distinta del sulfato de quinidina pueden administrarse en las cantidades terapéuticamente eficaces anteriores a un sujeto para el tratamiento de los acúfenos.

Ciertas realizaciones se refieren a cualquiera de los usos de la invención mencionados anteriormente, en los que una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II puede variar de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 45 mg. La dosis se administra una vez, dos veces o hasta tres veces al día dependiendo de diversos factores reconocidos por los expertos en la materia.

Ciertas realizaciones se refieren a cualquiera de los usos de la invención mencionados anteriormente, en los que el coagente es la paroxetina. En ciertos casos, una cantidad eficaz de paroxetina, cuando se dosifica con un compuesto de Fórmula II, puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg.

En otro aspecto más, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula II junto con uno o más de los coagentes descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, ya sea como una sola composición o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma establecido anteriormente.

Kits

También se desvelan kits para su uso para tratar el trastorno pseudobulbar. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II y un coagente, como se ha descrito anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que dicha composición farmacéutica está en un envase; y (b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para tratar el trastorno pseudobulbar.

En ciertas realizaciones, los kits comprenden (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o sales farmacéuticamente del mismo (b) una segunda composición farmacéutica que comprende un coagente como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en los que la primera composición farmacéutica y la segunda composición farmacéutica que están contenidos en envases separados; y (c) instrucciones que describen un método de uso de la primera composición farmacéutica y de la segunda composición farmacéutica para tratar el trastorno pseudobulbar.

El envase o envases pueden ser cualquier envase u otro aparato sellado o sellable que pueda contener dicha composición o composiciones farmacéuticas. Los ejemplos incluyen botellas, ampollas, botellas divididas o

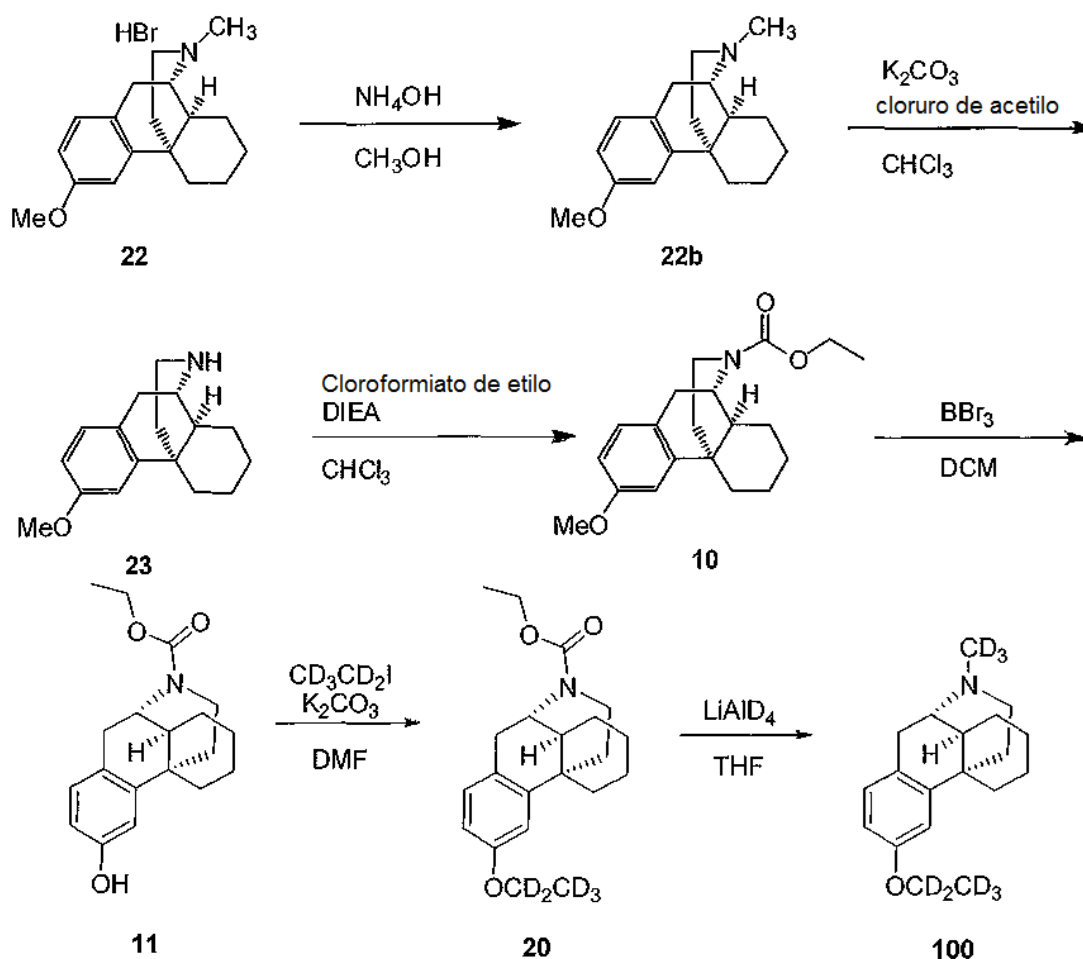
portadoras de múltiples cámaras, en las que cada división o cámara comprende una única dosis de dicha composición, un paquete de lámina de aluminio dividido en el que cada división comprende una única dosis de dicha composición o un dispensador que dispensa dosis únicas de dicha composición. El envase puede ser de cualquier forma convencional o forma conocida en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o de cartón, una botella o un tarro de vidrio o de plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener una "recarga" de comprimidos para su colocación en un envase diferente) o un blíster con dosis individuales para retirar por presión del envase de acuerdo con un esquema terapéutico. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional generalmente no se utilizaría para contener una suspensión líquida. Es factible que puedan utilizarse juntos más de un envase en un solo paquete para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que a su vez está contenida dentro de una caja. En una realización, el envase es un blíster.

Los kits pueden comprender también un dispositivo para administrar o para medir una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Dicho dispositivo puede incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringa y aguja si dicha composición es una composición inyectable; una jeringa, cuchara, bomba o un recipiente con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o de administración apropiado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1. Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi-d₅)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (100). El compuesto 100 se preparó como se esboza en el Esquema 4 a continuación. Le siguen detalles de la síntesis.

Esquema 4. Síntesis del compuesto 100.



Síntesis de (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (base libre, 22b). A un recipiente de reacción se le añadieron (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, sal de HBr (**22**; 3,00 g, 8,5 μ mol), NH_3 en CH_3OH (2,0 M, 8,5 ml, 17,0 μ mol) y una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El material resultante

se concentró en un evaporador rotatorio, después se diluyó con CHCl_3 (50 ml) y H_2O (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar 2,88 g de **22b** en forma de un sólido esponjoso de color blanco.

5 **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (ddd, $J_1 = 24,7$, $J_2 = 12,6$, $J_3 = 3,8$ 1H), 1,23-1,43 (m, 5H), 1,49-1,52 (m, 1H), 1,62-1,65 (m, 1H), 1,72 (td, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 4,9$, 1H), 1,81 (dt, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,3$, 1H), 2,07 (td, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,3$, 1H), 2,33-2,47 (m, 5H), 2,57 (dd, $J_1 = 18,1$, $J_2 = 5,5$, 1H), 2,79 (dd, $J_1 = 5,5$, $J_2 = 3,3$, 1H), 2,98 (d, $J = 18,1$, 1H), 6,68 (dd, $J_1 = 8,2$, $J_2 = 2,7$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$, 1H).

10 **Síntesis de (+)-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfino (23)** El sólido (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfino (**22b**; 6,79 g, 25,1 $^\circ$ mmol) se colocó en un recipiente de reacción con CHCl_3 y una barra de agitación. Se añadió K_2CO_3 (13,85 g, 100,2 $^\circ$ mmol) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de N_2 durante 10 min antes de la adición de cloruro de acetilo (7,866 g, 100,2 $^\circ$ mmol). La mezcla de reacción resultante, todavía en una atmósfera de N_2 , se agitó en condiciones de reflujo durante 7 h, después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado orgánico se concentró en un evaporador rotatorio y el material en bruto resultante se disolvió en CH_3OH , después se agitó en condiciones de reflujo durante 1 h. La solución se concentró en un evaporador rotatorio, después se secó al vacío para proporcionar 6,78 g de **23** en forma de un sólido de color blanquecino.

15 **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04-1,13 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,37-1,66 (m, 6H), 2,37 (d, $J = 13,5$, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,76 (dd, $J_1 = 8,3$, $J_2 = 2,6$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,3$, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$, 1H).

Síntesis de (+)-17-etilcarbamato-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfino (10) A un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación se le añadió **23** (6,025 g, 2,48 $^\circ$ mmol) disuelto en CHCl_3 (100 ml). Se añadió diisopropiletilamina (DIEA; 16,32 g, 126,3 $^\circ$ mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno antes de la adición de cloroformiato de etilo (13,094 g, 76,8 $^\circ$ mmol); La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h, momento en el cual la TLC (acetato de etilo al 20 %/hexano) mostró el consumo completo del material de partida. La capa orgánica se separó y se lavó primero con HCl 1 M y después con solución saturada de NaHCO_3 . Las capas acuosas de cada lavado se combinaron y se reextrajeron con 50 ml de CHCl_3 . La capa orgánica de la reextracción se combinó con la capa orgánica de los lavados y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Después, la solución orgánica se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (acetato de etilo al 0-30 %/hexano) para proporcionar 5,37 g de **10** en forma de un aceite de color amarillo claro transparente.

25 **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (ddd, $J_1 = 25,3$, $J_2 = 12,6$, $J_3 = 3,8$, 1H), 1,21-1,39 (m, 7H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (ddd, $J_1 = 42,3$, $J_2 = 13,7$, $J_3 = 3,8$, 1H), 4,12 (c, $J = 7,14$, 2H), 4,31 (dt, $J_1 = 56,6$, $J_2 = 4,3$, 1H), 6,71 (dd, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 2,2$, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,00 (t aparente, $J = 8,2$, 1H).

40 **(+)-17-etilcarbamato-3-hidroxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfino (11).** En un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación el carbamato **10** (2,43 g, 7,4 $^\circ$ mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió BBr_3 (9,24 g, 36,9 $^\circ$ mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N_2 a 0 $^\circ\text{C}$ durante 20 min (tiempo en el que la TLC en acetato de etilo al 20 %/hexano mostró que la reacción se había completado). Una solución de NH_4OH al 27 % en hielo se colocó en un vaso de precipitados con una barra de agitación y la mezcla de reacción se añadió lentamente con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y después se extrajo con $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 4:1 (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, después se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH_3OH con NH_4OH al 1 %/ CHCl_3 , 0-10 %). Las fracciones puras se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar 1,48 g de **11** en forma de un sólido de color blanco.

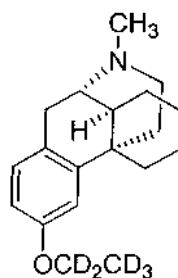
50 **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04-1,12 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,06 (dt, $J_1 = 18,4$, $J_2 = 5,9$, 1H), 3,84 (ddd, $J_1 = 35,8$, $J_2 = 13,8$, $J_3 = 6,1$ 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,31 (dt, $J_1 = 53,9$, $J_2 = 3,1$, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (t aparente, $J = 7,8$, 1H).

Síntesis de (+)-3-(etoxi-d $_5$)-17-etoxicarbonil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfino (20). A una solución del alcohol **11** (1,50 g, 4,8 $^\circ$ mmol) en DMF (25 ml), se le añadió K_2CO_3 (2,00 g, 14,5 $^\circ$ mmol, 3,05 eq) y yodetano-d $_5$ (1,15 g, 7,1 $^\circ$ mmol, 1,50 eq) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 , se inactivó mediante la adición de H_2O y se extrajo con Et_2O (30 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío a un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (EtOAc al 0-40 %/hexanos) proporcionó el intermedio **20** (1,53 g, rendimiento del 91 %).

60 **Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi-d $_5$)-17-(metil-d $_3$)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfino (100).** A una suspensión de LiAlD_4 (0,184 g, 4,4 $^\circ$ mmol, 2,0 eq) en THF (10 ml) agitándose a -78 $^\circ\text{C}$ se le añadió una solución del carbamato **20** (0,763 g, 2,2 $^\circ$ mmol) en THF (5 ml). Después de 1 h de agitación a ta, no se detectó ninguna reacción mediante TLC y se añadieron 2,0 eq adicionales de LiAlD_4 (0,184 g, 4,4 $^\circ$ mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta, después, se inactivó mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y el material en bruto resultante se purificó

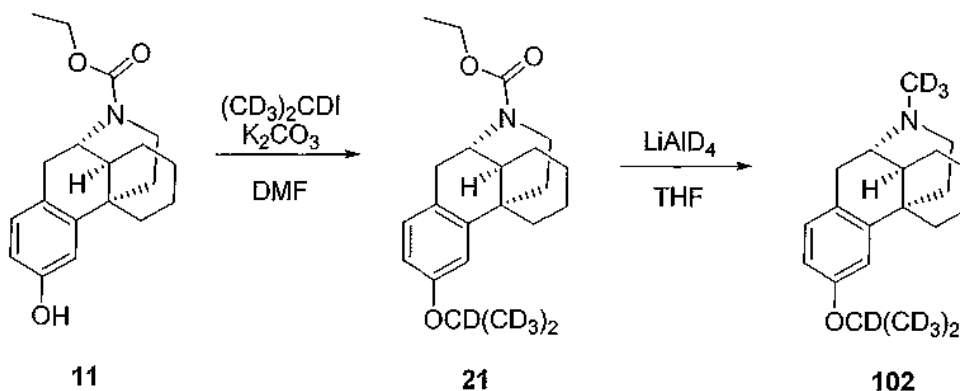
mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ - 90/10/1) para proporcionar la amina libre **100**. Este material se disolvió en HCl 1,25 M en CH_3OH después se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar 14,3 mg del producto **100** en forma de la sal de HCl. **RMN- ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,94-1,63 (m, 8H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,94 (d, $J = 11,9$, 1H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,96 (dd, $J_1 = 19,2$, $J_2 = 6,1$, 2H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,8$, 1H), 9,58 (s a, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150°mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,08 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 294,2.

Ejemplo de referencia 2. Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi- d_5)-17-metil-(9 α ,3 α ,4 α)-morfinano (**104**). El compuesto **104** se preparó como se esboza en el Esquema 2 anterior con la excepción de que se utilizó LiAlH_4 en lugar de LiAlD_4 para la reducción del carbamato **20** a **104**.

**104**

Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi- d_5)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (104**).** A una suspensión de LiAlH_4 (0,166 g, 4,4°mmol, 2,0 eq) en THF (10 ml) agitándose a -78°C se le añadió una solución del carbamato **20** (0,763 g, 2,2°mmol) en THF (5 ml). Después de 1 h adicional, se añadieron 2,0 eq de LiAlH_4 (0,184 g, 4,4°mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta, después, se inactivó mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y el material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ - 90/10/1) para proporcionar la amina libre **104**. Este material se disolvió en HCl 1,25 M en CH_3OH después se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar 31 mg del producto **104** en forma de la sal de HCl. **RMN- ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,94-1,64 (m, 8H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 12,4$, 1H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,96 (dd, $J_1 = 20,0$, $J_2 = 5,8$, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 9,1$, 1H), 9,68 (s a, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150°mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,00 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 291,2.

Ejemplo de referencia 3. Síntesis de (+)-3-(isopropoxi- d_7)-17-(metil- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**102**). El compuesto **102** se preparó como se describe en el Esquema 5 a continuación. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

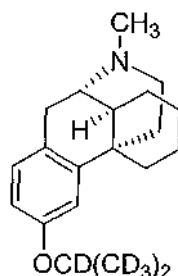
Esquema 5. Síntesis del Compuesto 102.

Síntesis de (+)-3-(isopropoxi- d_7)-17-etoxicarbonil (9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (21**).** A una solución del alcohol **11** (1,50 g, 4,8°mmol; producido de acuerdo con el Ejemplo 1) en DMF (25 ml), se le añadieron K_2CO_3 (2,00 g, 14,5°mmol, 3,05 eq) y 2-yodopropano- d_7 (0,71 ml, 7,1°mmol, 1,50 eq) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 , se inactivó mediante la adición de H_2O y se extrajo con Et_2O (30 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío a un aceite incoloro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida

automatizada (EtOAc al 0-40 %/hexanos) proporcionó el intermedio **21** (1,48 g, rendimiento del 85 %).

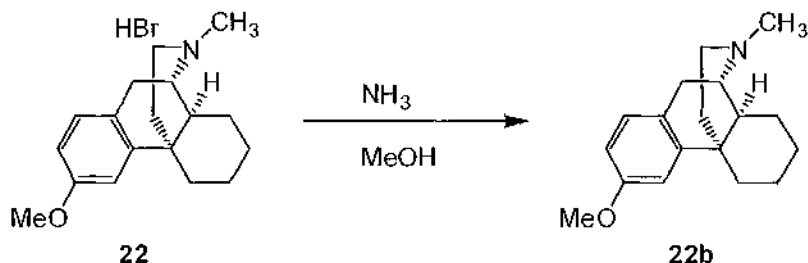
Síntesis de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (102**).** A una suspensión de LiAlD₄ (0,340 g, 8,1 $^{\circ}$ mmol, 4,0 eq) en THF (10 ml) agitándose a -78 $^{\circ}$ C se le añadió una solución del carbamato **21** (0,739 g, 2,0 $^{\circ}$ mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta, después, se interrumpió mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el material resultante se disolvió en CH₃OH. La solución resultante se acidificó a pH 4 con ácido fumárico dando como resultado la precipitación de sales. La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió Et₂O para sacar la sal restante de la solución. La sal se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar 660 mg del producto final **102** en forma de la sal de ácido fumárico. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (cd, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,8$, 1H), 1,21-1,68 (m, 7H), 2,01 (td, $J_1 = 13,6$, $J_2 = 4,5$, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 1H), 6,72 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 2,4$, 1H), 6,79 (d, $J = 2,5$, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,3$, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150 $^{\circ}$ mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,11 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 310,3.

Ejemplo de referencia 4. Síntesis de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (106**).** El compuesto **106** se preparó como se ha descrito en el Esquema 5 anterior con la excepción de que se utilizó LiAlH₄ en lugar de LiAlD₄ para la reducción del carbamato **21** a **106**.

**106**

Síntesis de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (106**).** A una suspensión de LiAlH₄ (0,308 g, 8,1 $^{\circ}$ mmol, 4,0 eq) en THF (10 ml) agitándose a -78 $^{\circ}$ C se le añadió una solución del carbamato **21** (0,739 g, 2,0 $^{\circ}$ mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta, después, se inactivó mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el material resultante se disolvió en CH₃OH. La solución resultante se acidificó a pH 4 con ácido fumárico dando como resultado la precipitación de sales. La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió Et₂O para sacar la sal restante de la solución. La sal se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar 330 mg del producto final **106** en forma de la sal de ácido fumárico. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (cd, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,8$, 1H), 1,22-1,58 (m, 6H), 1,65 (d, $J = 12,6$, 1H), 2,06 (td, $J_1 = 13,5$, $J_2 = 4,3$, 1H), 2,20 (d, $J = 12,4$, 1H), 2,35 (d, $J = 13,3$, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,96-3,12 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 1H), 6,73 (dd, $J_1 = 8,3$, $J_2 = 2,5$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,5$, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,3$, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150 $^{\circ}$ mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,18 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 307,4.

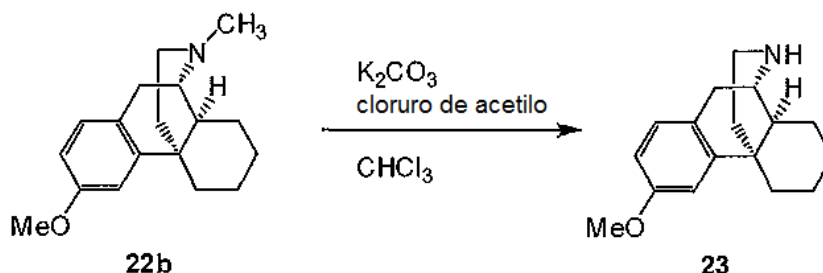
Ejemplo 1. Síntesis de (+)-3-(metoxi-d₃)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (112**).**



(+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (22b**).** A un recipiente de reacción se le añadieron (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, sal de HBr **22** (3,00 g, 8,5 $^{\circ}$ mmol), NH₃ en CH₃OH (2,0 M, 8,5 ml, 17,0 $^{\circ}$ mmol) y una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El material resultante se concentró en un evaporador rotatorio, después se diluyó con CHCl₃ (50 ml) y H₂O (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar 2,88 g de **22b** en forma de un sólido esponjoso de color blanco.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (ddd, $J_1 = 24,7$, $J_2 = 12,6$, $J_3 = 3,8$, 1H), 1,23-1,43 (m, 5H), 1,49-1,52 (m, 1H),

1,62-1,65 (m, 1H), 1,72 (td, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 4,9$, 1H), 1,81 (dt, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,3$, 1H), 2,07 (td, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,3$, 1H), 2,33-2,47 (m, 5H), 2,57 (dd, $J_1 = 18,1$, $J_2 = 5,5$, 1H), 2,79 (dd, $J_1 = 5,5$, $J_2 = 3,3$, 1H), 2,98 (d, $J = 18,1$, 1H), 6,68 (dd, $J_1 = 8,2$, $J_2 = 2,7$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$, 1H).



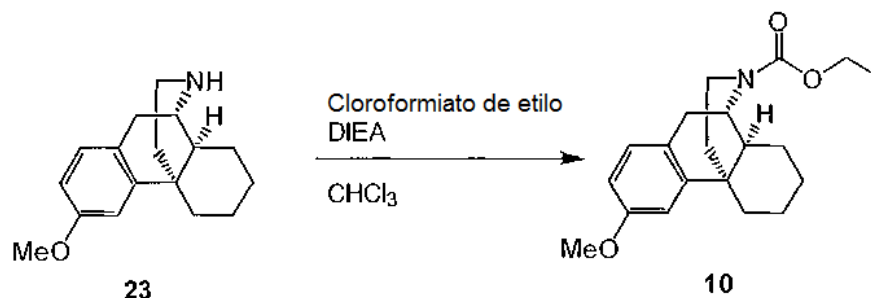
5

(+)-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**23**). El sólido **22b** (6,79 g, 25,1 $^{\circ}$ mmol) se colocó en un recipiente de reacción con CHCl_3 y una barra de agitación. Se añadió K_2CO_3 (13,85 g, 100,2 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de N_2 durante 10 min antes de la adición de cloruro de acetilo (7,866 g, 100,2 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción resultante, todavía en una atmósfera de N_2 , se agitó en condiciones de reflujo durante 7 h, después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado orgánico se concentró en un evaporador rotatorio y el material en bruto resultante se disolvió en CH_3OH después se agitó en condiciones de reflujo durante 1 h. La solución se concentró en un evaporador rotatorio después se secó al vacío para proporcionar 6,78 g de **23** en forma de un sólido de color blanquecino.

10

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04-1,13 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,37-1,66 (m, 6H), 2,37 (d, $J = 13,5$, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,76 (dd, $J_1 = 8,3$, $J_2 = 2,6$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,3$, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$, 1H).

15



20

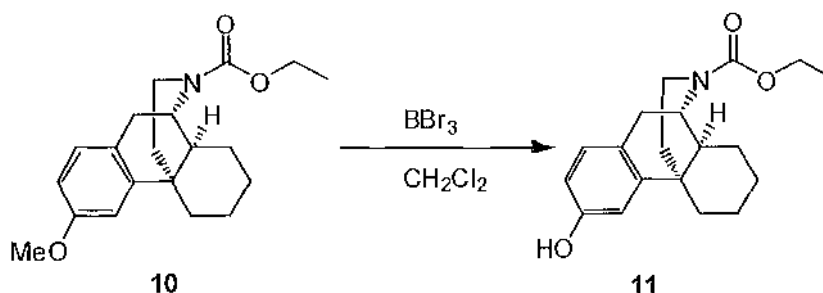
(+)-17-etilcarbamato-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**10**). A un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación se le añadió **23** (6,025 g, 2,48 $^{\circ}$ mmol) disuelto en CHCl_3 (100 ml). Se añadió diisopropiletilamina (DIEA, 16,32 g, 126,3 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno antes de la adición de cloroformato de etilo (13,094 g, 76,8 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h, tiempo en el que la TLC (acetato de etilo al 20 %/hexano) mostró el consumo completo del material de partida, **23**. La capa orgánica se separó y se lavó primero con HCl 1 M y después con solución saturada de NaHCO_3 . Las capas acuosas de cada lavado se combinaron y se reextrajeron con 50 ml de CHCl_3 . La capa orgánica de la reextracción se combinó con la capa orgánica de los lavados y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 . Después, la solución orgánica se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (acetato de etilo al 0-30 %/hexano) para proporcionar 5,37 g de **10** en forma de un aceite de color amarillo claro transparente.

25

30

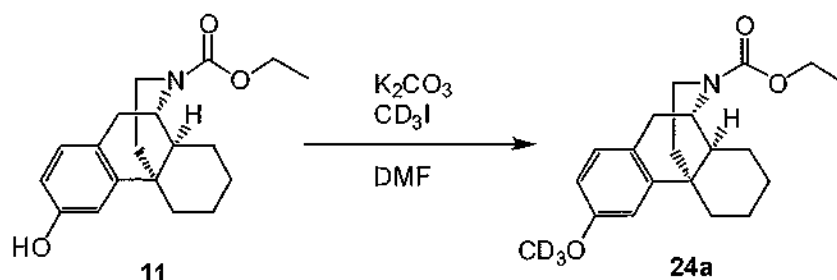
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (ddd, $J_1 = 25,3$, $J_2 = 12,6$, $J_3 = 3,8$, 1H), 1,21-1,39 (m, 7H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (ddd, $J_1 = 42,3$, $J_2 = 13,7$, $J_3 = 3,8$, 1H), 4,12 (c, $J = 7,14$, 2H), 4,31 (dt, $J_1 = 56,6$, $J_2 = 4,3$, 1H), 6,71 (dd, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 2,2$, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,00 (t aparente, $J = 8,2$, 1H).

35



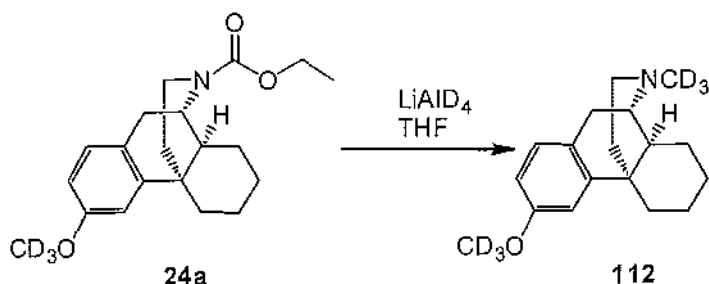
(+)-17-etilcarbamato-3-hidroxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**11**). En un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación se disolvió el carbamato **10** (2,43 g, 7,4 $^{\circ}$ mmol) en DCM (20 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió BBr₃ (9,24 g, 36,9 $^{\circ}$ mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 0 $^{\circ}$ C durante 20 min (tiempo en el que la TLC en acetato de etilo al 20 %/hexano mostró que la reacción se había completado). Una solución de NH₄OH al 27 % en hielo se colocó en un vaso de precipitados con una barra de agitación y la mezcla de reacción se añadió lentamente con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y después se extrajo con CHCl₃/CH₃OH 4:1 (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, después se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH₃OH con NH₄OH al 1 %/CHCl₃, 0-10 %). Las fracciones puras se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar 1,48 g de **11** en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04-1,12 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,06 (dt, $J_1 = 18,4$, $J_2 = 5,9$, 1H), 3,84 (ddd, $J_1 = 35,8$, $J_2 = 13,8$, $J_3 = 6,1$, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,31 (dt, $J_1 = 53,9$, $J_2 = 3,1$, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (t aparente, $J = 7,8$, 1H).



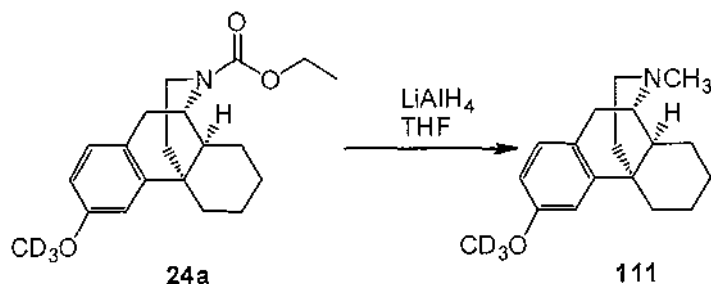
(+)-17-etilcarbamato-3-d₃-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**24a**; R³ = -OCD₃). El compuesto **11** (1,48 g, 4,7 $^{\circ}$ mmol) se disolvió en DMF (20 ml) en un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación. A esta solución se le añadió K₂CO₃ (2,97 g, 21,5 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a TA durante 10 min antes de la adición de CD₃I (1,02 g, 7,0 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a RT, tiempo en el que la TLC (acetato de etilo al 20 %/hexano) mostró la reacción completa. La mezcla se diluyó con H₂O, después, se extrajo con éter etílico (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite de color amarillo transparente. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (acetato de etilo al 0-20 %/hexano) y la concentración de las fracciones puras en un evaporador rotatorio proporcionó 793 mg de producto.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,01-1,11 (m, 1H), 1,22-1,39 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,84 (ddd, $J_1 = 43,2$, $J_2 = 13,8$, $J_3 = 4,8$, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 4,31 (dt, $J_1 = 56,4$, $J_2 = 3,4$, 1H), 6,71 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 2,5$, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,00 (t aparente, $J = 8,2$, 1H).

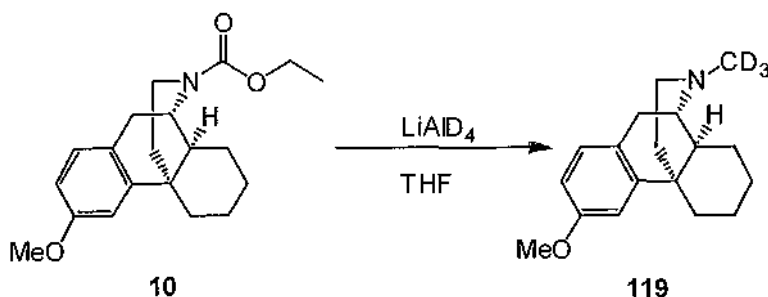


(+)-3-d₃-metoxi-17-d₃-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (Compuesto **112**). A un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación, se le añadieron THF (5 ml) y LAD (100 mg, 2,4 $^{\circ}$ mmol). La suspensión se enfrió a 0 $^{\circ}$ C seguido de la adición de una solución del producto **24a** (R³ = -OCD₃, 397 mg, 1,2 $^{\circ}$ mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 2 horas, tiempo en el que la TLC (acetato de etilo al 20 %/hexano) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. Se añadió éter etílico (25 ml) al matraz, la suspensión se filtró y el filtrado orgánico se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH₃OH con NH₄OH al 1 %/CHCl₃, 0-10 %), se concentró en un evaporador rotatorio, después se disolvió en una solución saturada de HBr en dioxano. La mezcla se agitó durante 10 min, se concentró en un evaporador rotatorio, después se secó al vacío durante 3 d para proporcionar 204 mg del Compuesto **112**.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (ddd, $J_1 = 25,1$, $J_2 = 12,6$, $J_3 = 3,3$, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 4H), 1,60 (dd, $J_1 = 39,0$, $J_2 = 12,6$, 2H), 2,02 (dt, $J_1 = 13,2$, $J_2 = 4,0$, 1H), 2,17 (d, $J = 11,9$, 1H), 2,34 (t, $J = 13,5$, 2H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,88 (dd, $J_1 = 18,8$, $J_2 = 5,3$, 1H), 3,01 (d, $J = 18,5$, 1H), 3,15 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,6$, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150 $^{\circ}$ mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 6,74 min. **EM** (M+H⁺) 278,4.

Ejemplo 2 Síntesis de (+)-3-metoxi-d₃-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**111**)

(+)-3-d₃-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (Compuesto **111**) A un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación, se le añadieron THF (5 ml) y LAH (91 mg, 2,4 $^{\circ}$ mmol). La suspensión se enfrió a 0 $^{\circ}$ C seguido de la adición de producto **24a** (R³ = -OCD₃, 397 mg, 1,2 $^{\circ}$ mmol) disuelto en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 2 horas, tiempo en el que la TLC (acetato de etilo al 20 %/hexano) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. Se añadió éter etílico (25 ml) al matraz, la suspensión se filtró y el filtrado orgánico se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH₃OH con NH₄OH al 1 %/CHCl₃, 0-10 %), se concentró en un evaporador rotatorio, después se disolvió en una solución saturada de HBr en dioxano. La mezcla se agitó durante 10 min, se concentró en un evaporador rotatorio, después se secó al vacío durante 3 d para proporcionar 200 mg del Compuesto **111**. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07-1,16 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 4H), 1,59 (dd, $J_1 = 41,0$, $J_2 = 12,6$, 2H), 1,94 (t, $J = 12,6$, 1H), 2,06 (d, $J = 12,9$, 1H), 2,26 (t, $J = 12,6$, 1H), 2,36 (d, $J = 13,2$, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,67 (d, $J = 12,2$, 1H), 2,78 (dd, $J_1 = 18,8$, $J_2 = 5,0$, 1H), 3,06 (d, $J = 19,2$, 2H), 6,72 (d, $J = 8,3$, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,6$, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150 $^{\circ}$ mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 6,86 min. **EM** (M+H⁺): 275,2.

Ejemplo 3. Síntesis de (+)-3-metoxi -17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**119**).

(+)-3-metoxi-17-d₃-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (Compuesto **119**). A un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación, se le añadieron THF (2 ml) y LAD (99 mg, 2,4 $^{\circ}$ mmol). La suspensión se enfrió a 0 $^{\circ}$ C seguido de la adición gradual del carbamato **10** (195 mg, 6,0 $^{\circ}$ mmol) disuelto en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 10 min, tiempo en el que la TLC (acetato de etilo al 20 %/hexano) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de heptahidrato de sulfato de magnesio hasta el cese del desprendimiento de gas. El sólido resultante se lavó con éter etílico, se filtró y el filtrado orgánico se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH₃OH con NH₄OH al 1 %/CHCl₃, 90 %), se concentró en un evaporador rotatorio y después se disolvió en una solución saturada de HBr en dioxano. La mezcla se agitó durante 10 min y después se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar 74 mg de producto. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (ddd, $J_1 = 25,4$, $J_2 = 12,7$, $J_3 = 3,9$, 1H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 12,7$, 1H), 1,78 (td, $J_1 = 13,7$, $J_2 = 4,4$, 1H), 1,96 (d, $J = 12,2$, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,97 (dd, $J_1 = 19,5$, $J_2 = 5,9$, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,81-6,84 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 9,3$, 1H), 9,60 (s a, 1H). **HPLC** (método: columna C18-RP de 150 $^{\circ}$ mm - método de gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 6,91 min. **EM** (M+H⁺): 275,7.

Ejemplo 4. Evaluación de estabilidad metabólica en microsomas de CYP2D6 SUPERSOMESTM.

Se adquirieron microsomas de CYP2D6 SUPERSOMESTM de GenTest (Woburn, MA, EE.UU.). Se prepararon soluciones madre 7,5 $^{\circ}$ mM de los compuestos de ensayo (Compuestos 100, 102, 104, 106, dextrometorfano, un análogo deuterado de dextrometorfano en el que cada grupo metilo se reemplazó por CD₃ ("d₆-dextrometorfano", nombre químico (+)-3-d₃-metoxi-17-d₃-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, también denominado Compuesto 101 en la Ser. de los EE.UU. N.º 12/112.936 y como "Compuesto de Ensayo" en la Figura 1 y la Tabla 2 a continuación), el análogo

de éter etílico de dextrometorfano ("dextroetorfano") o el análogo de éter isopropílico de dextrometorfano ("dextroisopropofano") en DMSO. Las soluciones madre 7,5 mM se diluyeron a 50 µM en acetonitrilo (ACN). Los microsomas de CYP2D6 Supersomes™ 1000 pmol/ml se diluyeron a 62,5 pmol/ml en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contenía MgCl₂ 3 mM. Los microsomas SUPERSOMES™ diluidos se añadieron a pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos por triplicado. Se añadieron 10 µl de compuesto de ensayo 50 µM a los microsomas Supersomes™ y la mezcla se precalentó durante 10 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de solución de NADPH precalentada. El volumen de reacción final era de 0,5 ml y contenía microsomas de CYP2D6 SUPERSOMES™ 50 pmol/ml, compuesto de ensayo 1 µM y NADPH 2 mM en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4 y MgCl₂ 3 mM. Las mezclas de reacción se incubaron a 37 °C y se retiraron alícuotas de 50 µl a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos y se añadieron a placas de 96 pocillos de pocillos poco profundos que contenían 50 µl de ACN enfriado con hielo con el patrón interno para detener las reacciones. Las placas se almacenaron a 4 °C durante 20 minutos después de lo cual se añadieron 100 µl de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para aglomerar las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfirieron a otra placa de 96 pocillos y se analizaron para determinar las cantidades de fármaco original restantes mediante CL-EM/EM utilizando un espectrómetro de masas API 4000 de Applied Bio-Systems.

La semivida *in vitro* ($t_{1/2}$) para cada de los compuestos de ensayo se calculó a partir de las pendientes de la regresión lineal de la relación de % de fármaco original restante (ln) frente a tiempo de incubación: $t_{1/2}$ *in vitro* = 0,693/k, donde k = -[pendiente de la regresión lineal del % de fármaco original restante (ln) frente a tiempo de incubación]. El análisis de datos se realizó utilizando el software Microsoft Excel.

La Figura 1 y la Tabla 2, a continuación, muestran los resultados del experimento de microsomas SUPERSOMES™. Obsérvese que en la Figura 1, las curvas para los Compuestos 100 y 104 se superponen entre sí. "Compuesto de ensayo" en la Figura 1 y la Tabla 2 se refiere al dextrometorfano deuterado ("d6-dextrometorfano", (+)-3-d3-metoxi-17-d3-metil-(9α,13α,14α)-morfinano, que también se denomina Compuesto 101 en la Ser. de los EE.UU. N.º 12/112.936).

Tabla 2. Semivida calculada en microsomas SUPERSOMES™.

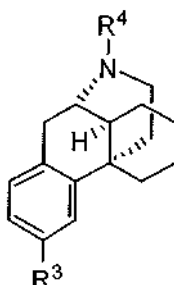
Compuesto	$t_{1/2} \pm \text{DE (min)}$
Dextrometorfano	1,7 ± 0,3
Compuesto de Ensayo	5,6 ± 1,5
Dextroetorfano	10,3 ± 2,1
Dextroisoproporfano	21,7 ± 1,6
Compuesto 106	36,0 ± 2,8
Compuesto 102	39,0 ± 1,9
Compuesto 104	49,1 ± 4,1
Compuesto 100	51,3 ± 3,7

Cada uno de los compuestos deuterados ensayados presentaron una semivida más larga cuando se incubaron con microsomas de CYP2D6 SUPERSOMES™ que cualquiera de los correspondientes compuestos de ensayo no deuterados o una versión deuterada del dextrometorfano (Compuesto de Ensayo). Por tanto, en este ensayo, los compuestos de la presente divulgación fueron más resistentes al metabolismo que el dextrometorfano o el dextrometorfano deuterado (Compuesto de Ensayo).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de:

- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; y
(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II:



II

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R³ se selecciona entre -OCH₂D, -OCHD₂ y -OCD₃;
R⁴ se selecciona entre -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ y -CD₃;
siempre que cuando R³ sea -OCD₃, entonces R⁴ no sea -CH₃

15 para su uso en el tratamiento del afecto pseudobulbar.

2. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que R⁴ es -CH₃, -CHD₂ o -CD₃.

20 3. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que R³ es -OCD₃.

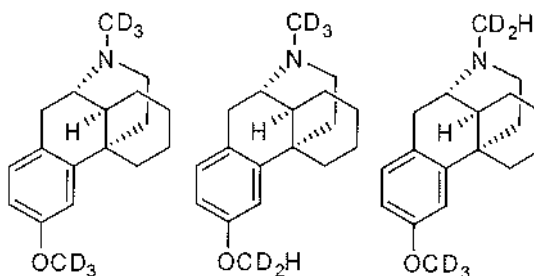
4. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es un inhibidor de una enzima 2D6 del citocromo p450.

25 5. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en fluoxetina, norfluoxetina, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 6. La combinación para el uso de la reivindicación 5, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, norfluoxetina, dapoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. La combinación para el uso de la reivindicación 6, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 8. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, norfluoxetina, fluoxetina, paroxetina y sertralina y el compuesto de fórmula II se selecciona entre el grupo que consiste en:



40 o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. La combinación para el uso de la reivindicación 8, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. La combinación para el uso de la reivindicación 8 o de la reivindicación 9, en la que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

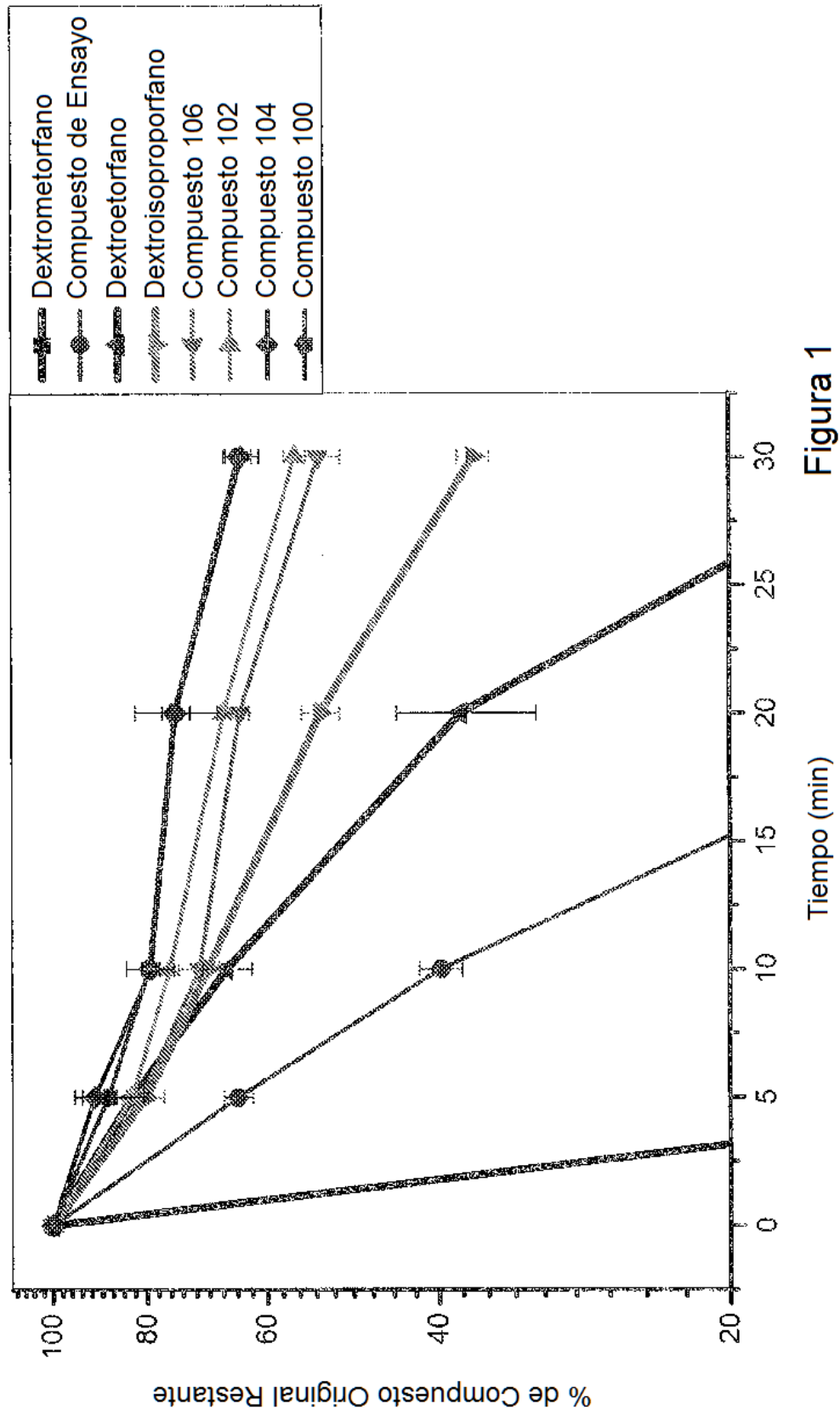


Figura 1